

Über den Einfluß
des Neptodermats
auf den Ovarialzyklus
bei der Ratte

Albrecht Heller

1961



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Universitätsfrauenklinik München

Direktor: Prof. Dr. W. Bickenbach

Über den Einfluß des Meprobamats
auf den Ovarialzyklus
bei der Ratte

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde

in der gesamten Medizin

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München vorgelegt von

Albrecht Heller

aus Mönsheim bei Pforzheim

1961

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. G. Döring

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Bickenbach

Dekan: Prof. Dr. Dr. H. Eyer

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Juni 1961



Herrn Prof. Dr. med. Bickenbach

danke ich für die Übernahme des Coreferats und die großzügige
Bereitstellung des Untersuchungsmaterials an seiner Klinik

Herrn Prof. med. Döring

danke ich für die freundliche Überlassung des Themas zur
vorliegenden Arbeit und die mir gegebenen Anregungen und
Hilfe während der Ausarbeitung meiner Dissertation.

INHALTSVERZEICHNIS

Die Physiologie des Moprobamats	5
EIGENE UNTERSUCHUNGEN	7
Vorbereitung	7
Behandlung	8
Nachbeobachtung	9
Allgemeine Cyrpon-Wirkung	9
ERGEBNISSE UND DISKUSSION	9
Der Einfluß von Cyrpon auf das Körpergewicht der Ratten	9
Der Einfluß von Cyrpon auf den Ovarialzyklus der Ratten	10
Zusammenfassung	13
Literaturnachweis	15

ÜBER DEN EINFLUSS DES MEPROBAMATS AUF DEN OVARIALZYKLUS BEI DER RATTE

Die Physiologie des Meprobamats

Auf der Suche nach einem wirksamen Antikrampfmittel fand F. M. Berger Ende der vierziger Jahre das 2-Methyl-2-n-propyl-1,3-propandioldicarbamat, das Meprobamat. Dieses Medikament wurde allerdings erst zwei bis drei Jahre später in die Gruppe der Neuroplegika oder Psychoplegika der praktischen Medizin eingeführt. Die Psychoplegika zerfallen in folgende drei Gruppen:

1. die Phenothiazinderivate
(Megaphen, Chlorpromazin)
2. der charakteristische Vertreter
ist hier das Reserpin
3. die sogenannten Tranquilizer
oder Ataraktika

Das Meprobamat als Vertreter der heutigen Ataraktika wirkt ausschließlich auf das Zentralnervensystem; dagegen läßt die Substanz das autonome Nervensystem, die glatte Muskulatur und die peripheren Nervenendigungen unbeeinflusst. Man kann nun diese Einwirkung des Meprobamats auf das Zentralnervensystem in zwei Komponente aufteilen:

einmal, die Wirkung am Rückenmark,
zum anderen, die Wirkung am Gehirn, speziell am Diencephalon.

Die erste Wirkungskomponente, die am Rückenmark angreift, tritt in der sicheren, langanhaltenden und ungefährlichen Relaxierung der quergestreiften Muskulatur in Erscheinung. Meprobamat wird zum Beispiel oft in der Geburtshilfe zur Entspannung des Beckenbodens angewandt; ferner ist es ein ausgezeichnete Antagonist der durch Cardiazol hervorgerufenen Krämpfe.

Die Angriffspunkte dieses Tranquilizers im Rückenmark sind wohl die Zwischenneuronen, die zwischen die afferenten und efferenten Schenkel multineuraler Reflexbogen geschaltet sind. Als Beweis für diese Annahme darf die beobachtete

Minderung der Erregbarkeit der bedingten Reflexe bei Meprobamatgaben gelten. Ungefährlich ist dieses Medikament unter den Psychoplegika aus folgenden Gründen:

Seine letale Dosis liegt sehr hoch (800 mg Meprobamat pro kg Körpergewicht in der Humanmedizin); eine Lähmung des Zwerchfells — somit eine Beeinträchtigung der Atmung — tritt nicht auf; Blutbild, Harn und Leber zeigen selbst bei langdauernder Applikation keinerlei pathologischen Veränderungen; außerdem erfolgt nach fünf bis sieben Stunden eine rasche und vollständige Ausscheidung.

Manchmal tritt lediglich eine kurze leichte Benommenheit nach Einnahme von Meprobamat auf, die jedoch die geistige Leistungsfähigkeit im Gegensatz zu anderen Sedativa nicht beeinträchtigt. Allerdings berichten Shane und Hirsch im Gegensatz zu anderen Autoren von einem starken Blutdruckabfall mit Coma nach sehr hohen Dosen von Meprobamat.

Die zweite Wirkungskomponente des Medikaments ist die zuverlässige allgemeine Dämpfung des Zentralnervensystems ohne auch in hohen Dosen narkotisierend zu wirken. In dieser zweiten Wirkungskomponente dürfte sicher die Hauptindikation von Meprobamat begründet sein. So eignet sich Meprobamat hervorragend zur Behandlung zentraler Erregungszustände, wie zum Beispiel Angstneurosen auf Grund seelischer Spannungen; mithin fördert es das Einschlafen, ohne selbst ein Schlafmittel zu sein. Auch wird es beim Petit mal im Kindesalter mit Erfolg angewandt; allerdings nur bei der idiopathischen Form des Petit mal.

Auf das EEG — wie an Katzen bewiesen wurde — besitzt Meprobamat einen starken Einfluß: es ruft eine ausgeprägte Synchronisierung mit gleichzeitiger, mäßiger Erniedrigung der Frequenz und Amplitudensteigerung hervor, besonders hier auch wieder am Thalamus. Der Effekt der Substanz auf das EEG des Cortex, der sich in einer Wandlung der Wachkurve in eine sogenannte Meprobamatkurve zeigt, scheint auf einer Blockade der komplexeren interneuronalen Kreise des Cortex zu beruhen. Die Wachkurve zeichnet sich im EEG durch unregelmäßige Frequenz und Amplitude ab, während die sogenannte Meprobamatkurve eine mehr synchrone Gehirnableitung darstellt. Diese Blockade würde somit das Hervortreten der mehr synchronen Gehirnableitung erklären. Der starke Einfluß des Meprobamats auf den Thalamus dürfte durch seine bevorzugte Affinität zu den Zellen des Thalamus verursacht sein. Andererseits könnte vielleicht aber auch eine Dämpfung der corticalen Einflüsse auf den Thalamus jetzt den an sich vorhandenen thalamischen Rhythmus aufdecken.

Es liegt nun der Gedanke nahe, daß das Meprobamat, welches solch starke Wirkung auf das Diencephalon besitzt, auch die Hypophyse in ihrer Hormonproduktion — also auch die der gonadotropen Hormone — beeinflusst. Für die moderne Auffassung, einer Hormonproduktion im Zwischenhirn selbst und einer anschließenden Sekretion und „Diffundierung“ durch die Hypophyse, trifft der Gedankengang natürlich genau so zu.

Man könnte sich vorstellen, daß unter der Gabe von Meproamat das Follikelstimulierende Hormon (Prolan A) und das Luteinisierende Hormon (Prolan B) in der Hypophyse oder wie gesagt im Zwischenhirn verlangsamt gebildet werden. Diese verlangsamte Produktion in einem Organismus, der unter Meproamatwirkung steht, müßte zwangsweise auch zu einer verlangsamtten Bildung von Oestrogen und Progesteron im Ovar führen.

Aus dieser so beeinflussten Hormonproduktion könnte nun eine Dämpfung, eine Retardierung, des Menstruationszyklusses resultieren.

Die Retardierung des Zyklusablaufes ließe sich wiederum differenzieren in eine einfache Verlängerung der Menstruation selbst oder in eine Verlängerung des Intervalls zwischen zwei Menses oder in eine Verlängerung der Menstruation und des Intervalls zusammen. Oder es könnte gar eine Amenorrhoe aus der Medikamentation mit Meproamat resultieren.

Es sei dahingestellt, ob diese Menstruationsveränderungen durch die direkte, chemische Wirkung des Meproamats am Diencephalon oder auf dem Umwege via Psyche — Zwischenhirn hervorgerufen werden.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Der Versuch, der drei Monate umfaßte, wurde in drei Abschnitte eingeteilt:

- Vorbereitung
- Behandlung
- Nachbeobachtung

Die Dauer eines Versuchsabschnittes betrug jeweils vier Wochen. Als Versuchsmaterial wurden siebzig junge, reife, nicht schwangere, weiße Ratten ausgesucht. Als Versuchsmedikament stellten die Tropon-Werke, welchen an dieser Stelle vielmals gedankt sei, freundlicherweise ihr Meproamat „Cyrpon“ kostenlos zur Verfügung. Cyrpon ist eine Lösung von 80 mg Meproamat in 1 ccm Butandiol. Die Dosis letalis für Ratten wird von den Tropon-Werken mit $LD_{50} = 1000 \text{ mg/kg}$ bei subkutaner Einspritzung angegeben.

Vorbereitung

Von den siebzig jungen Ratten wurden vier Wochen lang jeden Tag mit einer ausgeglühten Platinöse vaginale Abstriche gemacht, um die Ratten mit einem regelmäßigen Zyklus herauszufinden. Die Abstriche wurden mit Methylenblau gefärbt, und jeweils die Phase des Zyklus notiert (Oestrus oder Schollenstadium — Metoestrus oder Abbaustadium — Dioestrus oder Ruhestadium — Prooestrus oder Aufbaustadium — Oestrus — und sofort).

Im Dioestrus oder Ruhestadium finden sich vereinzelt polygonale Epithelzellen, wenige Leukocyten, Schleimzylinderzellen und vor allem viel Schleim. Während des Prooestrus findet man fast nur polygonale Epithelzellen. Im Übergangsstadium zum Oestrus wird das Bild von Krissel beherrscht. In der Oestrusphase selbst zeigen sich nur die sogenannten Schollen. Diese verklumpen im Übergang in den Metroestrus. Im Metroestrus oder Abbaustadium finden sich sehr viele Leukocyten, auch polygonale Epithelzellen und Schollen.

Nach Ablauf der Vorbereitungszeit erhielt man fünfzig Ratten mit regelmäßigem Zyklus.

Behandlung

Diese fünfzig Tiere sollten nun 28 Tage lang täglich mit einem viertel Kubikzentimeter Cyrpon (20 mg Meproamat) intraperitoneal gespritzt werden und anschließend vaginale Abstriche gemacht werden. Die Dosis von 20 mg Meproamat pro Ratte entsprach 100 mg Meproamat pro ein Kilogramm Körpergewicht bei einem Durchschnittskörpergewicht von 200 g. Es wurde also bewußt von Anfang an eine weitaus höhere Dosis — um das Fünffache bis Sechsfache — bei den Ratten (100 mg/kg) als die beim Menschen übliche Dosis von 17—20 mg Meproamat pro kg Körpergewicht gewählt.

Da sich aber nach vierzehn Tagen der Behandlung nur kaum merkliche Veränderungen in den Zyklen der Ratten zeigten, wurden bei der Hälfte der Tiere — bei den ersten 25 Ratten — die tägliche Injektionsgabe von 0,25 ccm Cyrpon auf 1,00 ccm Cyrpon, das sind 80 mg (400 mg/kg) Meproamat, heraufgesetzt.

Diese hohe Dosis wurde aber nicht vertragen und es trat bei 100% der Tiere nach mindestens zwölf Stunden der Tod ein. Auffällig war, daß man auch noch nach Stunden nach erfolgtem Tode bei den toten Ratten keine Todesstarre beobachten konnte; vielmehr waren ihre Körper und Extremitäten völlig weich und schlaff. Das lange Ausbleiben der Todesstarre darf man sicher auf die muskelrelaxierende Wirkung des Meprobamats zurückführen.

Wie schon oben erwähnt, war die Dosis letalis 50% für Ratten mit 100 mg Meproamat pro kg Körpergewicht von den Tropon-Werken angegeben.

Trotzdem starben 100% der Tiere bei einer Gabe von nur 400 mg/kg Meproamat intraperitoneal. Offenbar kommt es auf die Resorptionsgeschwindigkeit von Cyrpon an, die natürlich bei einer intraperitonealen Injektion viel höher ist als bei einer subkutanen. Die Resorptionsgeschwindigkeit des Körpers von Cyrpon liegt somit um mindestens zweieinhalbmal höher bei intraperitonealer Applikation als bei subkutaner.

Die übrigen fünfundzwanzig Ratten wurden die restlichen vierzehn Tage mit ihrer Anfangsdosis von 0,25 ccm Cyrpon (20 mg Meproamat) weitergespritzt und vaginal abgestrichen.

Nachbeobachtung

Die täglichen Spritzen von Cyrpon wurden nach vier Wochen abgesetzt; es wurden lediglich noch weitere vier Wochen lang Vaginalabstriche gemacht.

Die Ratten vertrugen im allgemeinen die intraperitonealen Injektionen gut, nur zwei Ratten, und zwar die Tiere Nr. 20 und Nr. 22, gingen an einer Peritonitis zu Grunde. Sie wurden bei den Auswertungen nicht verwendet; ebenso wie die Ratte Nr. 12, deren Zyklus entgleiste; es wird unten noch kurz darauf eingegangen werden.

Allgemeine Cyrponwirkung

Die Ratten wurden eine Viertelstunde nach der Cyrponinjektion sehr ruhig, legten sich auf die Seite, schliefen aber nicht, sondern dösten nur. Man konnte die Tiere ruhig anfassen, ihre einstige Aggressivität — auch die unter einander — war verschwunden. Die Ratten interessierten sich weiterhin für ihre Umgebung und behielten ihren normalen Appetit.

Die Blockierung der Zwischenneuronen im Rückenmark wirkte sich stärker auf die Hinterbeine als auf die Vorderbeine aus; die Tiere schleppten oft die hinteren Extremitäten regelrecht nach. Die Wirkung von Cyrpon hatte nach ungefähr ein bis zwei Stunden ihren Höhepunkt erreicht, um nach ungefähr vier bis sechs Stunden zu verschwinden.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Der Einfluß von Cyrpon auf das Körpergewicht der Ratten

Die Ratten nahmen vom ersten Drittel der Versuchsdauer (Vorbereitung) zum zweiten Drittel (Behandlung) relativ viel mehr an Gewicht zu als vom zweiten Drittel (Behandlung) zum dritten Drittel (Nachbehandlung):

203 g	217 g	223 g
Vorbereitung	Behandlung	Nachbeobachtung

Diese offensichtliche Gewichtszunahme auf Grund des Cyrpons darf man wohl — ähnlich wie beim Reserpin — auf eine Hemmung der Thyreotropinausschüttung über das hypothalamisch-hypophysäre System — also auf eine „Ruhigstellung“ der Tiere — durch das Meproamat zurückführen. Eine absolute Gewichtszunahme der Ratten ist nicht zu ermitteln wegen des adoleszenten Zustandes, in welchem sich die Tiere bis zur Nachbeobachtung befanden.

Der Einfluß von Cyrpon auf den Ovarialzyklus der Ratten

Zur Ermittlung der Zyklusveränderungen wurde eine Zyklustabelle angelegt, in die nur die Tage mit reinem Schollenstadium (Oestrus) eingetragen, während die anderen Phasen des Zyklus (Metoestrus — Dioestrus — Prooestrus) weggelassen wurden siehe Seite 11).

Der Durchschnitt eines Oestrusintervalls bei den zweiundzwanzig Ratten in der Vorbereitung beträgt 4,09 Tage, wobei das letzte Schollenstadium nicht, wohl aber das nächste mitgezählt wird. So sind die Durchschnittswerte der Zyklen während der Behandlung 4,86 Tage und die während der Nachbeobachtung 4,37 Tage.

Die Berechnung der mittleren Fehler geschieht nach folgender Formel:

$$m = \sqrt{\frac{Sd_1^2 + Sd_2^2}{n_1 + n_2 - 2} \cdot \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}$$

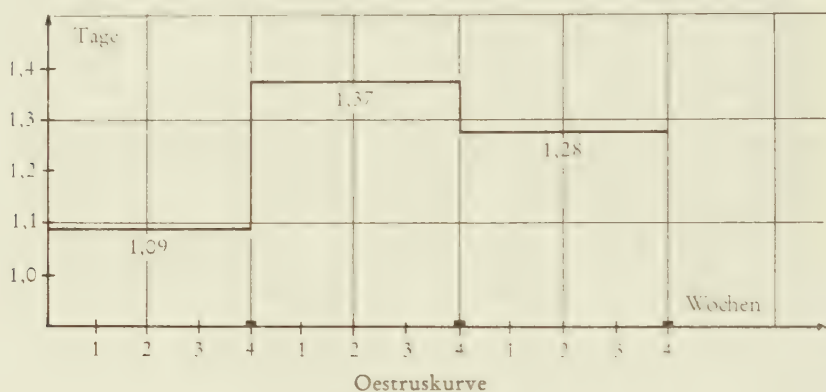
wobei d die Differenzen der Einzelmessungen vom Mittelwert und n die Anzahl der zur Bildung des Mittelwertes vorhandenen Einzelwerte bedeuten. Für die Zykluswerte mit mittleren Fehlern wird so folgende Tabelle gefunden:

	Vorbereitung	Cyrpon	Nachbeobachtg.
Oestrus	1,09 ± 0,05	1,37 ± 0,09	1,28 ± 0,1
Zwischenoestrus	3,00 ± 0,03	3,49 ± 0,26	3,09 ± 0,26
Oestrusintervall	4,09 ± 0,04	4,86 ± 0,25	4,37 ± 0,28

Um die Signifikanz der Differenz der erhaltenen Mittelwerte durch die Wirkung des Cyrpons und durch sein Absetzen beurteilen zu können, wird mit Hilfe des Fischer'schen t-Testes nach Patau die Größe p errechnet. Der Wert p gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der die Differenz zweier Mittelwerte so groß ist wie die berechnete, unter der Annahme, daß die wahren Mittelwerte der beiden Kollektive identisch seien (Nullhypothese). Für die Signifikanz der Differenz der Mittelwerte durch die Wirkung des Cyrpons (Vorbereitung — Behandlung) findet man für $p = 0,007$; für die Signifikanz der Differenz der Mittelwerte durch das Absetzen des Cyrpons (Behandlung — Nachbeobachtung) findet man für $p = 0,34$.

Tier Nr.	Vorbereitung						Behandlung: Cyron 20 mg						Nachbeobachtung					
	1	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	84
1																		
2																		
7																		
10																		
12																		
13																		
14																		
18																		
20																		
21																		
22																		
23																		
24																		
27																		
28																		
29																		
30																		
31																		
33																		
34																		
35																		
36																		
38																		
39																		
69																		
Tage	7	14	21	28	7	14	21	28	7	14	21	28	7	14	21	28		

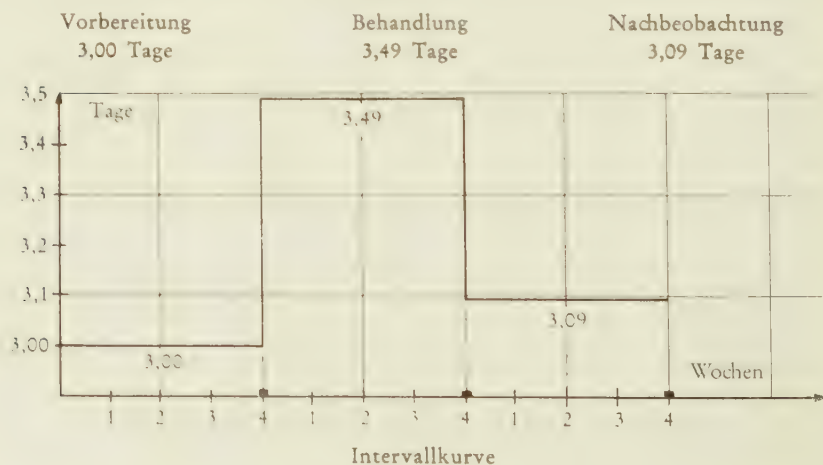
Um nun den Zyklus aufzuschlüsseln, das heißt um festzustellen, wo das Schwergewicht liegt, welches für eine Verlängerung des Zyklusablaufes verantwortlich ist, ob auf dem Oestrus oder auf dem Intervall, werden diese beiden von einander subtrahiert.



Gemäß dem dreistufigen Aufbau des Versuchs erhält man folgende Durchschnittslängen der Oestren für Vorbereitung, Behandlung und Nachbeobachtung:

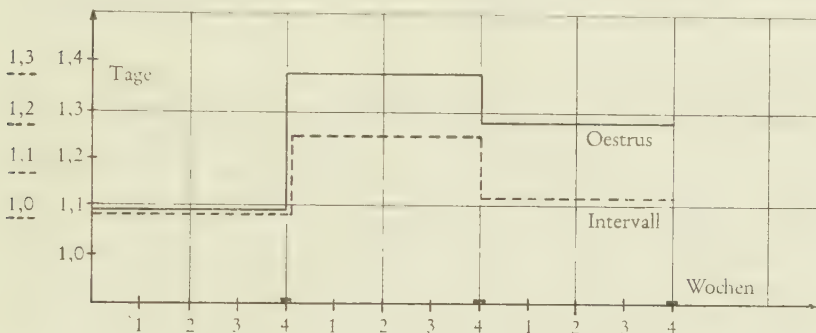
1,09 Tage : 1,37 Tage : 1,28 Tage

Die drei Durchschnittslängen werden einfach als Geraden aufgetragen (siehe Kurve). Genau so wird mit den Durchschnittslängen des Intervalls zwischen zwei Schollenstadien verfahren, das Ergebnis ist hier:



Man muß nun die Oestruskurve und die Intervallkurve auf einen Nenner bringen, um zu sehen, auf welcher der beiden Kurven das Schwergewicht der Cyrponwirkung liegt. Dazu wird die Intervallkurve durch drei dividiert. Jetzt sieht man, daß die täglichen Gaben von 0,25 ccm Cyrpon (25 mg Meprobumat) hauptsächlich eine Verlängerung des Oestrus zur Folge hatten und nicht des Intervalls — wie es zuerst scheinen mag (siehe maßstäblich gleiche Kurven).

Die Verlängerung des Intervalls zwischen zwei Schollenstadien besteht immer und ausschließlich aus einer verlängerung des Dioestrus.



Oestrus- und Intervallkurve im gleichen Maßstab

Die Wirkung des Cyrpons auf den Oestrus wie auf das Intervall tritt — wie man gut aus der Zyklustabelle ersieht — meist nicht sofort ein, sondern benötigt eine gewisse Anlaufzeit von ungefähr acht bis zwölf Tagen, um dann allerdings ungefähr genauso lange nach Absetzen des Medikamentes anzuhalten. Anschließend kommt der normale Zyklus im großen und ganzen wieder durch, so daß man mit keiner Dauerstörung des Zyklus zu rechnen hat.

Eine Erklärung für das Entgleisen des Zyklus bei der Ratte Nr. 12 läßt sich schwer finden; es könnte vielleicht an einen reaktiven Vorgang nach Absetzen des Medikamentes gedacht werden.

Zusammenfassung

Die muskelrelaxierende Wirkung des Meprobumats wirkt sich stärker auf die hinteren als auf die vorderen Extremitäten bei der Ratte aus. Die Resorptionsgeschwindigkeit von Cyrpon liegt bei intraperitonealer Injektion um mindestens zweieinhalbmal höher als bei subkautaner Injektion. Die Ratten zeigen eine gewisse Gewichtszunahme unter der Gabe von Cyrpon, die sicher auf eine

Hemmung der Thyreotropinausschüttung bei den Tieren durch Meprobatat zurückzuführen ist. Der Ovarialzyklus der Ratte reagiert — was sich in einer Verlängerung des Zyklusablaufes zeigt — mit einer gewissen Trägheit auf das Cyrpon. Das Oestrusintervall steigt von 4,09 Tagen in der Vorbereitungszeit auf 4,86 Tage in der Behandlungszeit an, um dann wieder auf 4,37 Tage in der Nachbeobachtungszeit abzufallen.

Durch Cyrpon wird vor allem der Oestrus der Ratte in Form von kurzen Daueroestren verlängert, bei den hier vorliegenden Versuchen von 1,09 Tagen auf 1,37 Tage, weniger das Intervall zwischen zwei Oestren, hier von 3,00 Tagen auf 3,49 Tage. Die Verlängerung des Intervalls beruht auf einem Dauerdioestrus, also auf einem Sistieren des Zyklusses im Ruhestadium; bleibende Zyklusstörungen treten wohl nicht auf.

Die Verlängerung des Oestrus und des Intervalls zwischen zwei Oestren gilt als Ausdruck einer geringen Zyklusstörung im Stadium A (erste Stufe), mithin kommt dem Cyrpon der geringste Grad einer Zyklusstörung bei der Ratte zu. Cyrpon könnte so bei der Ratte nur eine gewisse Retardierung des Zyklusablaufes über das Diencephalon hervorrufen, deren Schwerpunkt vor allem in einer Verlängerung der Oestrusphase liegt, und keine weitgehende Ovarialinsuffizienz, wie zum Beispiel bei der Anwendung von Reserpin, zur Folge hat. Die hauptsächlichste Verlängerung der Oestrusphase würde dann in einer geringfügig verlangsamten Produktion von Luteinisierungshormon (Prolan B) der Hypophyse, beziehungsweise des Zwischenhirns, bedingt sein.

In der Humanmedizin werden aber nur Höchstdosen von Meprobatat gegeben, die 1200 mg (17,1 mg/kg) nach Anselmino oder 1600 mg (22,8 mg/kg) nach Perlstein, sonst im Mittel 400 mg bis 800 mg (5,7 mg/kg bis 11,4 mg/kg) betragen.

Dagegen wurde bei diesen Versuchen an Ratten 20 mg Meprobatat (100 mg/kg) gegeben, was einer fünffachen Dosis der menschlichen Höchstdosis entspricht. Darum darf wohl angenommen werden, daß bei der Frau bei Verabfolgung von Meprobatat in üblicher Dosierung Ovarialzyklusstörungen im Sinne des hier Beschriebenen nicht auftreten.

Literaturnachweis

- K. J. Anselmino „Geburtserleichterung und Geburtsbeschleunigung mittels Muskelrelaxierung durch Meprobamat“. *Med. Nr. 40*, 1450—1452 (1957).
- Arch. f. Kinderheilkunde*, Band 158, Heft 3 (1958) „Meprobamat in der Kinderheilkunde“.
- J. C. Borrus „Wirkung von Meprobamat bei psychischen Erkrankungen“. *J. Am. Med. Ass.* 157, 1956 (1955).
- Ch. D. Hendley, Th. E. Lynes und F. M. Berger „Wirkung von Meprobamat auf das Zentralnervensystem“ *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 87, 608 (1955). „Wirkung von Meprobamat, Chlorpromazin und Reserpin auf das Verhalten von Affen“. *Fed. Proc.*, Vol. 15, 436 (1956). „Wirkung von Meprobamat auf das Verhalten von Tieren“. *Fed. Proc.*, Vol. 15, 400 (1956).
- A. Mahr „Cirpon in der Kinderpsychiatrie“. *Wochenschrift s. Klinik und Praxis* 52. Jahrgang, Nr. 38 (1957).
- R. C. Moon, C. W. Turner „Der Einfluß von Reserpin auf die Schilddrüsenaktivität von Ratten“ *Proc. Soc. Exp. Biol.* 100: 679—681 (1959).
- M. A. Perlstein „Meprobamat bei Kramp fzuständen, besonders im Kindesalter“. *J. Am. Med. Ass.* 161, 1040 (1956).
- L. S. Selling „Klinische Prüfung eines neuen Beruhigungsmittels 2-Methyl-2-n-propyl-1,3-propandioldicarbamate“. *J. Am. Med. Ass.* 157, 1954 (1955).
- B. Zondek „Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens“ (1935).

Lebenslauf

Am 27. März 1935 wurde ich, Albrecht Heller, als Sohn des Arztes Dr. med. Richard Heller und seiner Ehefrau Ilse Heller geb. Göhler in Pforzheim geboren. In Mönsheim bei Pforzheim besuchte ich die Volksschule, bis ich 1946 in das Internat des Real-Gymnasiums in Korntal bei Stuttgart eintrat. Dort legte ich im Frühjahr 1955 die Reifeprüfung ab.

Das vorklinische Medizinstudium begann ich 1955 in Tübingen und wechselte 1958 nach dem Physikum an die Universität München zum klinischen Studium über. Im Frühjahr 1961 habe ich hier mein Staatsexamen abgelegt.

